

**Über den Einfluß von Östriolsuccinat
auf Mikrohämaturien und Blutungszwischenfälle
bei Patienten unter
Langzeit-Antikoagulantien-Therapie**

Albrecht Ohly

1965

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Über den Einfluß von Östriolsuccinat
auf Mikrohämaturien und Blutungszwischenfälle
bei Patienten unter
Langzeit-Antikoagulantien-Therapie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Albrecht Ohly
aus Stettin

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. HESS
Korreferent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 7. 1965



Für die Überlassung des Themas

danke ich Herrn Prof. Dr. H. Hess

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	7
II.	METHODE	9
III.	ERGEBNISSE	10
	a) Mikrohämaturien	11
	b) Blutungszwischenfälle	20
	c) Nebenwirkungen	22
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	22
V.	LITERATUR	24

I. EINLEITUNG

Die Antikoagulantientherapie nimmt heute in der Behandlung obliterierender Angiopathien und in der Betreuung infarkt- oder thrombosegefährdeter Patienten eine zentrale Stellung ein. Die ausserordentliche Häufigkeit der Gefäss- und Kreislauferkerankungen unterstreicht die Bedeutung der Therapie- und Prophylaxemöglichkeit mit Antikoagulantien.

Die Einwände gegen eine Antikoagulantienmedikation werden zum Teil mit der grossen Neigung zu Hämatomen, zu Nierenblutungen und mit der Gefahr der profusen Weichteilblutung begründet. Derartige Blutungszwischenfälle kommen auch unter optimaler Betreuung der Patienten vor. In der Regel lässt sich eine solche Blutung durch Absetzen des Antikoagulans und zusätzliche Vitamin-K Gabe sicher beherrschen; der abrupte Anstieg des Prothrombinspiegels bedeutet aber insofern eine erneute Gefährdung des Patienten, als damit auch die Wahrscheinlichkeit eines Reinfarktes oder eines erneuten peripheren Gefässverschlusses über das beim nicht behandelten Patienten beobachtete Mass hinaus ansteigt.

Hinzu kommt, dass eine Betreuung der Patienten unter Antikoagulantien mit dem Ziel einer absoluten Verhinderung von Blutungen insofern nicht möglich ist, als die individuelle Blutungsbereitschaft sehr stark variiert. So fanden wir am Krankengut der Münchner Universitäts-Poliklinik, dass sich die in sechs Monaten beobachteten ausgeprägten Mikrohämaturien (ab durchschnittlich 5 Erythrocyten pro Blickfeld im Sediment) wie folgt auf die Patientengruppen verteilen:

Bei Patienten mit Quick-Wert über 25 %	12,1 % Mikrohämaturien
Bei Patienten mit Quick-Wert zwischen 15-25 %	24,4 % Mikrohämaturien
Bei Patienten mit Quick-Wert unter 15 %	41,4 % Mikrohämaturien

Dieser Befund zeigt, dass die Blutungsbereitschaft der Patienten unter Antikoagulantien wohl durch den stark erniedrigten Prothrombinspiegel, aber auch durch eine gefässstoxische Wirkung der Dicumarinderivate verursacht wird, die an manchen Patienten schon bei niedriger Dosierung wirksam wird. Ebenfalls zu berücksichtigen ist die verschiedene Empfindlichkeit der Patienten auf Dicumarine; So vermag bei manchen Patienten erst eine Verdoppelung der Dosis den Prothrombinspiegel in den therapeutisch wirksamen Bereich zu senken.

Die Bedeutung der Langzeit-Antikoagulantientherapie einerseits, sowie anderer-

seits die Unmöglichkeit, Blutungszwischenfälle allein auf dem Wege guter Betreuung sicher zu verhindern, liess die Frage nach einem Medikament laut werden, das die Blutungsbereitschaft der Patienten unter Antikoagulantien herabsetzt, ohne dabei in den Gerinnungsmechanismus wesentlich einzugreifen.

Diese Bedingung schien das in letzter Zeit als Hämostyptikum häufig diskutierte Östriolsuccinat zu erfüllen.

So berichtete Poliwoda 1961 (7, 8) und 1962 (9, 10) über die günstige Beeinflussung thrombocytopenischer Blutungen durch Östriolsuccinat. Den Wirkungsmechanismus dieser Substanz sahen Schiff und Burn (18) sowie Poliwoda mit Bornemann (13) und Schmidt-Mathiesen (13) in einer Veränderung der interfibrillären Grundsubstanz der Gefässwand und des perivaskulären Bindegewebes: Histochemisch liess sich die Freisetzung saurer Mukopolisaccharide nachweisen. Dementsprechend fand Houtsmuller (5) mit dem Stauversuch nach Rumpel-Leede bei den meisten seiner Patienten eine Verminderung der erhöhten Kapillarfragilität nach Gaben von Östriolsuccinat. Bonta und de Vos (1) fanden im Tierversuch positive Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Östriolsuccinat auf Fragilität und Permeabilität vorgeschädigter Gefässe sowie auf lokal gersezte Blutungen.

Der Einfluss von Östriolsuccinat auf das Gerinnungssystem wird von den einzelnen Autoren prinzipiell gleich beurteilt. So ergaben auch die Untersuchungen von Schmidt-Mathiesen und Poliwoda (17), Heikinheimo (4) und Sailer und Pailer (15) keine direkte Beeinflussung der üblichen gerinnungsphysiologischen Reaktionen durch Östriolsuccinat. Sailer und Pailer haben jedoch in ihren Versuchen einen Einfluss auf das fibrinolytische System im Sinne einer -mit einer gewissen Latenz einsetzenden- Hemmung der Fibrinolyse beobachtet.

Zusammenfassend konnte aus der Literatur entnommen werden, dass in Östriolsuccinat ein Medikament zur Verfügung steht, das einerseits die Blutungsneigung durch günstige Beeinflussung sowohl der Gefässfragilität wie der Gefässpermeabilität herabzusetzen scheint, das andererseits aber keinen wesentlichen Einfluss auf das Gerinnungssystem der Patienten hat. Ausserdem waren Nebenwirkungen im Sinne eines hyperöstrogenen Effektes nur in wenigen, ungünstig gelagerten Fällen beobachtet worden (16, 17).

Diese Überlegungen veranlassten uns, zu prüfen, ob durch gleichzeitige Gabe von Östriolsuccinat eine bessere Betreuung der Patienten unter einer Längzeit-Antikoagulantientherapie möglich ist; zumal bereits mehrere Autoren (11, 14, 16) über positive Beobachtungen an Östriolsuccinat in dieser Indikation berichten können.

II. METHODE

Das Medikament wurde im gekreuzten Doppelblindversuch über sechs Monate hin getestet. Zur Verfügung stand ein Östrioldinatrium-dihemisuccinat (Strukturformel Abb.1) in Tabletten zu 10 mg sowie ein Blindpräparat, das hinsichtlich Verpackung, Aussehen und Geschmack dem Testpräparat völlig gleich war 1).

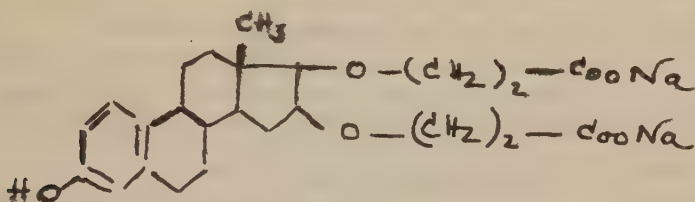


ABBILDUNG 1

Aus dem Krankengut, das -vor allem wegen obliterierender Angiopathien- in Langzeit-Antikoagulantientherapie stand, wurden zwei Blöcke mit je 90 Patienten gebildet, an die die Präparate A (Östriolsuccinat) und B (Blindpräparat) wie folgt ausgegeben wurden:

Block I: drei Monate Medikament A,
anschliessend drei Monate Medikament B;

Block II: zuerst drei Monate Medikament B,
anschliessend drei Monate Medikament A.

Es wurde eine Tablette zu 10 mg pro Tag verordnet; auf die Höhe der jeweiligen Dikumarol-Dosierung wurde keine Rücksicht genommen.

Block I enthielt während der Gabe des Medikamentes A 89 Patienten, davon sieben Frauen (ein Patient erschien aus unbekannten Gründen nicht mehr zu den Untersuchungen); während der Gabe des Medikamentes B 76 Patienten, davon sieben Frauen (weitere 13 Patienten schieden während der ersten drei Monate aus dem Versuch aus).

Block II enthielt während der B-Medikation 88 Patienten, davon 2 Frauen (zwei Patienten erschienen bereits zur ersten Untersuchung nicht mehr) während der Gabe des Medikamentes A 80 Patienten, davon zwei Frauen (sechs weitere Patienten schieden während der ersten drei Monate aus dem Versuch aus).

1) Für die grosszügige Überlassung der Versuchsmengen danken wir der Firma N.N. Organon, Oss, Holland.

Die Auswahl der Patienten zu Block I oder Block II erfolgte willkürlich; die weiblichen Patienten wurden insofern ausgewählt, als nur Frauen in der Menopause berücksichtigt wurden.

Nach Koller -zitiert nach Hegglin (19)- steht die Hämaturie an der Spitze der Häufigkeiten hämorrhagischer Erscheinungen bei Antikoagulantientherapie; es folgen Hautblutungen, Epistaxis etc. Als Kriterien der Wirksamkeit der Medikamente wurden deshalb gewertet:

1) Die Anzahl der Erythrocyten im Urinsediment der Patienten.

10 ml Morgenurin wurden 7 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, der Überstand abgegossen, ein Tropfen des so gewonnenen Sedimentes bei stets gleicher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet.

Die Befunde wurden nach folgendem Schema gewertet:

Ery. negativ	=	0- 2 Erythrocyten pro 30 gemusterte Blickfelder
Ery. ganz vereinzelt	=	3-25 Erythrocyten pro 30 gemusterte Blickfelder
Ery. vereinzelt	=	1- 4 Erythrocyten pro Blickfeld
Ery. +	=	5-15 Erythrocyten pro Blickfeld
Ery. ++	=	16-25 Erythrocyten pro Blickfeld
Ery. +++	=	über 25 Erythrocyten pro Blickfeld aber keine Makrohämaturie.

Die Rubrik: "Ery. allgemein positiv" enthält die Summe aller Befunde von Ery. ganz vereinzelt bis Ery. +++

In der Regel wurde bei den Patienten alle 14 Tage das Urinsediment untersucht und an jedem dieser Untersuchungstage der Thromboplastinwert nach Quick bestimmt. So erhielten wir in ihrem Thromboplastinwert vergleichbare Befundgruppen.

2) Die Zahl der Blutungszwischenfälle im Beobachtungszeitraum.

III. ERGEBNISSE

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Versuches tabellarisch aufgeführt. In den Tabellen 1 mit 4b sind die Befunde aus den Urinsedimentuntersuchungen auf Erythrocyten wiedergegeben; die Blutungszwischenfälle werden in der Tabelle 5, die klagten Nebenwirkungen in der Tabelle 6 dargestellt.

In der linken Doppelspalte der Tabellen ist jeweils die Gesamtzahl -mit zu-

gehörigem Prozentwert- verzeichnet; die drei anschliessenden Doppelspalten. enthalten die Befunde nach dem Thromboplastinwert der Patienten aufgeschlüsselt, um so zu vergleichbaren Zahlen zu kommen.

TABELLE 1

Auswertung aller in den sechs Beobachtungsmonaten auf Erythrocyten untersuchten Urinsedimente.

Unter Medikament A: 89 Patienten aus Block I
80 Patienten aus Block II
169 Patienten insgesamt

Unter Medikament B: 76 Patienten aus Block I
88 Patienten aus Block II
164 Patienten insgesamt.

Die A-Befunde aus Block I und II wurden addiert und mit der Summe der B-Befunde aus Block I und II verglichen.

				Thromboplastinwert					
				über 25 %		zwischen 15 %-25 %		unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Med. A	790	(100 %)	323	(100 %)	449	(100 %)	18	(100 %)
	Med. B	801	(100 %)	297	(100 %)	484	(100 %)	20	(100 %)
Ery. negativ	Med. A	224	28,3 %	102	31,8 %	118	27,2 %	4	22,5 %
	Med. B	235	29,3 %	95	32 %	136	28,2 %	4	20 %
Ery. allg. positiv	Med. A	566	71,7 %	221	68,2 %	331	72,8 %	14	77,5 %
	Med. B	566	70,7 %	202	68 %	348	71,8 %	16	80 %
Ery. g. v.	Med. A	326	41,2 %	134	41,4 %	185	40,7 %	7	38,5 %
	Med. B	320	39,9 %	131	44,1 %	181	37,3 %	8	40 %
Ery. v.	Med. A	155	19,6 %	66	20,4 %	85	18,7 %	4	22,5 %
	Med. B	171	21,5 %	54	18,2 %	114	23,5 %	3	15 %
Ery. +	Med. A	57	7,3 %	15	4,6 %	42	9,2 %	-	-
	Med. B	59	7,4 %	15	5,1 %	40	8,3 %	4	20 %
Ery. ++	Med. A	24	3,1 %	5	1,5 %	18	4 %	1	5,4 %
	Med. B	16	1,9 %	2	0,6 %	13	2,7 %	1	5 %
Ery. +++	Med. A	4	0,5 %	1	0,3 %	1	0,2 %	2	11 %
	Med. B	-	-	-	-	-	-	-	-

TABELLE 2a

Patientenblock I: Vergleich der A-Befunde (aus den ersten drei Beobachtungsmonaten; von 89 Patienten) mit den B-Befunden (aus den zweiten drei Beobachtungsmonaten; von 76 Patienten).

Die Befunde stammen also praktisch aus dem gleichen Patientenkollektiv.

				Thromboplastinwert					
				über 25 %		zwischen 15 %-25 %		unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Med. A	456	(100 %)	203	(100 %)	242	(100 %)	11	(100 %)
	Med. B	333	(100 %)	95	(100 %)	231	(100 %)	7	(100 %)
Ery. negativ	Med. A	132	29,2 %	66	32,6 %	63	26,1 %	3	27,2 %
	Med. B	93	28 %	23	24,4 %	69	29,8 %	1	14,3 %
Ery. allg. pos.	Med. A	324	70,8 %	137	67,4 %	179	73,9 %	8	72,8 %
	Med. B	240	72 %	72	75,6 %	162	70,2 %	6	85,7 %
Ery. g. v.	Med. A	192	42 %	83	40,8 %	103	42,5 %	6	54,6 %
	Med. B	147	44,1 %	52	54,6 %	93	40,3 %	2	28,6 %
Ery. v.	Med. A	83	18,2 %	38	18,7 %	43	17,8 %	2	18,2 %
	Med. B	68	20,4 %	17	17,8 %	49	21,2 %	2	28,6 %
Ery. +	Med. A	31	6,8 %	10	4,9 %	21	8,7 %	-	-
	Med. B	18	5,4 %	3	3,3 %	13	5,7 %	2	28,6 %
Ery. ++	Med. A	17	3,6 %	5	2,5 %	12	4,9 %	-	-
	Med. B	7	2,1 %	-	-	7	3 %	-	-
Ery. +++	Med. A	1	0,2 %	1	0,5 %	-	-	-	-
	Med. B	-	-	-	-	-	-	-	-

TABELLE 2b

Patientenblock II: Vergleich der B-Befunde (aus den ersten drei Beobachtungsmonaten; von 88 Patienten) mit den A-Befunden (aus den zweiten drei Beobachtungsmonaten; von 80 Patienten).

Die verglichenen Befunde stammen also praktisch aus dem gleichen Patientenkollektiv.

				Thromboplastinwert					
				über 25 %		zwischen 15 %-25 %		unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Med. B	468	(100 %)	202	(100 %)	253	(100 %)	13	(100 %)
	Med. A	334	(100 %)	120	(100 %)	207	(100 %)	7	(100 %)
Ery. negativ	Med. B	142	30,3 %	72	35,7 %	67	26,5 %	3	23 %
	Med. A	92	27,6 %	36	30 %	55	26,5 %	1	14,3 %
Ery. allg. positiv	Med. B	326	69,7 %	130	64,3 %	186	73,5 %	10	77 %
	Med. A	242	72,4 %	84	70 %	152	73,5 %	6	85,7 %
Ery. g. v.	Med. B	173	37 %	79	39,2 %	88	34,8 %	6	46,2 %
	Med. A	134	40,1 %	51	42,5 %	82	39,7 %	1	14,3 %
Ery. v.	Med. B	103	22 %	37	18,4 %	65	25,7 %	1	7,7 %
	Med. A	72	21,5 %	28	23,3 %	42	20,3 %	2	28,6 %
Ery. +	Med. B	41	8,8 %	12	5,8 %	27	10,6 %	2	15,4 %
	Med. A	26	7,8 %	5	4,2 %	21	10,1 %	-	-
Ery. ++	Med. B	9	1,9 %	2	4,2 %	26	2,4 %	1	7,7 %
	Med. A	7	2,1 %	-	-	6	2,9 %	1	14,3 %
Ery. +++	Med. B	-	-	-	-	-	-	-	-
	Med. A	3	0,9 %	-	-	1	0,5 %	2	28,6 %

TABELLE 3a

Vergleich des Patientenblock I mit dem Patientenblock II jeweils während der Gabe von Medikament A

In dem Beobachtungszeitraum unter Medikament A enthielten:

Der Patientenblock I 89 Patienten,

der Patientenblock II 80 Patienten.

				Thromboplastinwert					
				über 25 %		zwischen 15 %-25 %		unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Block I	456	(100 %)	303	(100 %)	242	(100 %)	11	(100 %)
	Block II	334	(100 %)	120	(100 %)	207	(100 %)	7	(100 %)
Ery. negativ	Block I	132	29,2 %	66	32,6 %	63	26,1 %	3	27,2 %
	Block II	92	27,6 %	36	30 %	55	26,5 %	1	14,3 %
Ery. allg. positiv	Block I	324	70,8 %	137	67,4 %	179	73,9 %	8	72,8 %
	Block II	242	72,4 %	84	70 %	152	73,5 %	6	85,7 %
Ery. g. v.	Block I	192	42 %	83	40,8 %	103	42,5 %	6	54,6 %
	Block II	134	40,1 %	51	42,5 %	82	39,7 %	1	14,3 %
Ery. v.	Block I	83	18,2 %	38	18,7 %	43	17,8 %	2	18,2 %
	Block II	72	21,5 %	28	23,3 %	42	20,3 %	2	28,6 %
Ery. +	Block I	31	6,8 %	10	44,9 %	21	8,7 %	-	-
	Block II	26	7,8 %	5	4,2 %	21	10,1 %	-	-
Ery. ++	Block I	17	3,6 %	5	2,5 %	12	4,9 %	-	-
	Block II	7	2,1 %	-	-	6	2,9 %	1	14,3 %
Ery. +++	Block I	1	0,2 %	1	0,5 %	-	-	-	-
	Block II	3	0,9 %	-	-	1	0,5 %	2	28,6 %

TABELLE 3b

Vergleich des Patientenblock I mit dem Patientenblock II jeweils während der Gabe von Medikament B.

Im Beobachtungszeitraum unter Medikament B enthielten:

Der Patientenblock I 76 Patienten,

der Patientenblock II 88 Patienten.

				Thromboplastinwert					
				über 25 %		zwischen 15 %-25 %		unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Block I	333	(100 %)	95	(100 %)	231	(100 %)	7	(100 %)
	Block II	468	(100 %)	202	(100 %)	253	(100 %)	13	(100 %)
Ery. negativ	Block I	93	28 %	23	24,4 %	69	29,8 %	1	14,3 %
	Block II	142	30,3 %	72	35,7 %	67	26,5 %	3	23 %
Ery. allg. pos.	Block I	240	72 %	72	75,6 %	162	70,2 %	6	85,7 %
	Block II	326	69,7 %	130	64,3 %	186	73,5 %	10	77 %
Ery. g. v.	Block I	147	44,1 %	52	54,6 %	93	40,3 %	2	28,6 %
	Block II	173	37 %	79	39,2 %	88	34,8 %	6	46,2 %
Ery. v.	Block I	68	20,4 %	17	17,8 %	49	21,2 %	2	28,6 %
	Block II	103	22 %	37	18,4 %	65	25,7 %	1	7,7 %
Ery. +	Block I	18	5,4 %	3	3,2 %	13	5,7 %	2	28,6 %
	Block II	41	8,8 %	12	5,8 %	27	10,6 %	2	15,4 %
Ery. ++	Block I	7	2,1 %	-.-	-.-	7	3 %	-.-	-.-
	Block II	9	1,9 %	2	0,9 %	6	2,4 %	1	7,7 %
Ery. +++	Block I	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-
	Block II	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-

TABELLE 4a

Vergleich der beiden Patientenblöcke untereinander in den ersten drei Beobachtungsmonaten: Block I unter Medikament A (89 Patienten), Block II unter Medikament B (88 Patienten). Die verglichenen Befunde wurden also im gleichen Zeitraum erhoben.

				Thromboplastinwert					
				über 25 %		zwischen 15 %-25 %		unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Block I A	456	(100 %)	203	(100 %)	242	(100 %)	11	(100 %)
	Block IIB	468	(100 %)	202	(100 %)	253	(100 %)	13	(100 %)
Ery. negativ	Block I A	132	29,2 %	66	32,6 %	63	26,1 %	3	27,2 %
	Block IIB	142	30,3 %	72	35,7 %	67	26,5 %	3	23 %
Ery. allg. positiv	Block I A	324	70,8 %	137	67,4 %	179	73,9 %	8	72,8 %
	Block IIB	326	69,7 %	130	64,3 %	186	73,5 %	10	77 %
Ery. g. v.	Block I A	192	42 %	83	40,8 %	103	42,5 %	6	54,6 %
	Block IIB	173	37 %	79	39,2 %	88	34,8 %	6	46,2 %
Ery. v.	Block I A	83	18,2 %	38	18,7 %	43	17,8 %	2	18,2 %
	Block IIB	103	22 %	37	18,4 %	65	25,7 %	1	7,7 %
Ery. +	Block I A	31	6,8 %	10	4,9 %	21	8,7 %	-	-
	Block IIB	41	8,8 %	12	5,8 %	27	10,6 %	2	15,4 %
Ery. ++	Block I A	17	3,6 %	5	2,5 %	12	4,9 %	-	-
	Block IIB	9	1,9 %	2	0,9 %	6	2,4 %	1	7,7 %
Ery. +++	Block I A	1	0,2 %	1	0,5 %	-	-	-	-
	Block IIB	-	-	-	-	-	-	-	-

TABELLE 4b

Vergleich der beiden Patientenblöcke untereinander in den zweiten drei Beobachtungsmonaten: Block I unter Medikament B (76 Patienten), Block II unter Medikament A (80 Patienten). Die verglichenen Befunde wurden also im gleichen Zeitraum erhoben.

				Thromboplastinwert			
				über 25 %	zwischen 15 %-25 %	unter 15 %	
Anzahl der untersuchten Sedimente	Block I B	333	(100 %)	95	(100 %)	231	(100 %)
	Block IIA	334	(100 %)	120	(100 %)	207	(100 %)
Ery. negativ	Block I B	93	28 %	23	24,4 %	69	29,8 %
	Block IIA	92	27,6 %	36	30 %	55	26,5 %
Ery. allg. positiv	Block I B	240	72 %	72	75,6 %	162	70,2 %
	Block IIA	242	72,4 %	84	70 %	152	73,5 %
Ery. g. v.	Block I B	147	44,1 %	52	54,6 %	93	40,3 %
	Block IIA	134	40,1 %	51	42,5 %	82	39,7 %
Ery. v.	Block I B	68	20,4 %	17	17,8 %	49	21,2 %
	Block IIA	72	21,5 %	28	23,3 %	42	20,3 %
Ery. +	Block I B	18	5,4 %	3	3,2 %	13	5,7 %
	Block IIA	26	7,8 %	5	4,2 %	21	10,1 %
Ery. ++	Block I B	7	2,1 %	-	-	7	3 %
	Block IIA	7	2,1 %	-	-	6	2,9 %
Ery. +++	Block I B	-	-	-	-	-	-
	Block IIA	3	0,3 %	-	-	1	0,5 %

In der Tabelle 1 wird die Summe der A-Ergebnisse mit der Summe der B-Ergebnisse verglichen.

Zunächst ist festzustellen, dass in den sechs Versuchsmonaten insgesamt 790 Urinsedimente von Patienten unter Medikament A und insgesamt 801 Urinsedimente von Patienten unter Medikament B zur Auswertung gelangten. Es ist auffällig, dass unter beiden Medikationen in etwa 70 % "allgemein positive" Erythrocyten-Befunde erhoben wurden. Selbst wenn man die mit "ganz vereinzelt" bewerteten Befunde noch als physiologisch gelten lässt, bleibt ein Rest von ca. 30 % Mikrohämaturien bei allen Patienten, unabhängig von der A- oder B-Medikation.

Dieses Ergebnis kann in zwei Richtungen gewertet werden:

- 1) Man hat bei Patienten unter einer Langzeit-Antikoagulantientherapie in ca. 30 % mit Mikrohämaturien zu rechnen.
- 2) Dieser Prozentsatz an Mikrohämaturien lässt sich offensichtlich durch Parallelmedikation von 10 mg Östriolsuccinat pro Tag nicht wesentlich vermindern.

Auch eine ausgesprochene Verschiebung zugunsten schwach positiver Befunde -wie es Poliwoda (11) mit dem Rumpel-Leede-Versuch sah- konnte nicht beobachtet werden.

Die gleichen Ergebnisse bringt die Betrachtung der nach dem jeweiligen Thromboplastinwert differenzierten Befunde. Die Zahlen bestätigen nur die Annahme, dass -wie oben bereits ausgeführt- die Neigung zu schweren Mikrohämaturien (zwischen 10 und 30 Erythrocyten pro Blickfeld) zwar mit sinkendem Prothrombinspiegel zunimmt, dass aber ein Thromboplastinspiegel im und selbst über dem therapeutisch wirksamen Bereich nicht vor schweren Mikrohämaturien schützt. Auch dieser Befund wurde in gleicher Weise unter Medikament A wie B erhoben.

Um möglicherweise im Versuchssystem enthaltene Fehler aufzudecken, die die Wirksamkeit des Präparates überlagern könnten, wurden in den Tabellen 2 mit 4 die verschiedenen Befundgruppen aus den verschiedenen Versuchsabschnitten in alle nur möglichen Beziehungen zueinander gesetzt.

In den Tabellen 2a und 2b wurden die beiden Patientenblöcke getrennt voneinander über den gesamten Versuchszeitraum verfolgt. Die miteinander verglichenen Befunde stammen in diesen zwei Tabellen also vom jeweils gleichen Patientenkollektiv aber aus verschiedenen Zeitabschnitten des Versuchs. Zur Illustration wurden die Ergebnisse -für die Patienten mit einem Quickwert zwischen 15 % und 25 %- in den Abbildungen 2a und 2b in ihrem zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt. Auch dabei wird deutlich, dass kein Unterschied zwischen den Versuchspräparaten besteht hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf Mikrohämaturien.

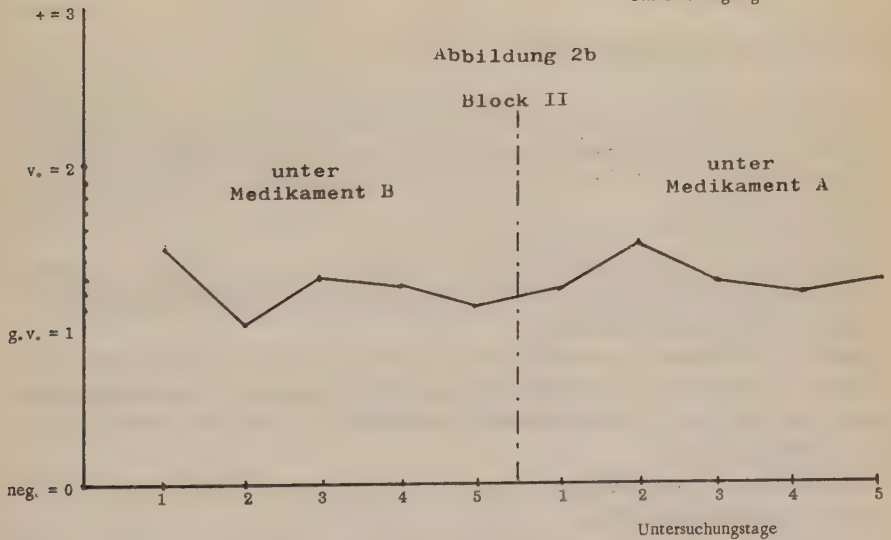
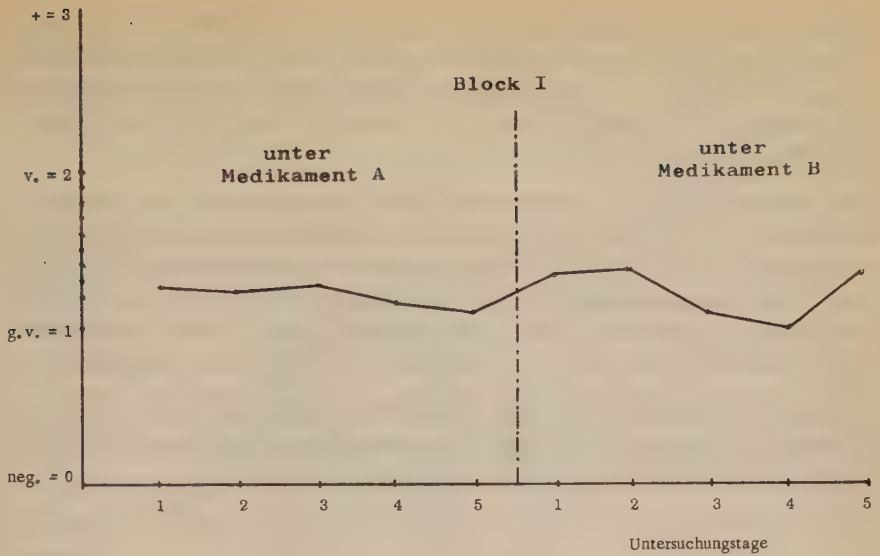


ABBILDUNG 2a und 2b

Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes der Ery.-Befunde bei Patienten mit einem Quickwert zwischen 15 %-25 %.

Abszisse: Beobachtungszeitraum (Fünf Beobachtungsintervalle unter Med. A (B) und fünf Beobachtungsintervalle unter Med. B (A)).

Ordinate: Mittelwert der Ery.-Befunde, wenn Ery. negativ = 0, Ery. ganz vereinzelt = 1; Ery. v. = 2, Ery. + = 3. .. gesetzt wurde.

In den Tabellen 3a und 3b wurden die beiden Patientenblöcke jeweils unter der gleichen Medikation miteinander verglichen. Die bei diesem Versuch auftretenden Differenzen stellen praktisch die Fehlerbreite dar, die im Versuchssystem liegt. Die Befunddifferenzen der Tabellen 1 und 2a b liegen innerhalb dieser Fehlerbreite.

Um eine eventuelle Verschiedenheit der zwei Versuchsperioden aufzudecken, wurden die Tabellen 4a und 4b angelegt. Sie zeigen einen Vergleich der beiden Patientenblöcke untereinander in den ersten drei Versuchsmonaten (Block I unter Medikament A, Block II unter Medikament B) und in den zweiten drei Versuchsmonaten (Block II unter Medikament A, Block I unter Medikament B). Die Differenzen weichen nicht von denen der Tabellen 2a und 2b ab.

Aus diesen Befunden geht also hervor, dass man Östriolsuccinat bei unserer Versuchsanordnung keinen Einfluss auf Mikrohämaturien bei Patienten unter einer Langzeit-Antikoagulantientherapie zusprechen kann.

b) BLUTUNGSZWISCHENFÄLLE

Als zweites Kriterium der Wirksamkeit der Präparate wurde die Anzahl der Blutungszwischenfälle im Beobachtungszeitraum gewertet. In Tabelle 5 sind diese zusammengestellt. Auf Angabe von Prozentwerten wurde wegen der kleinen Zahlen verzichtet.

Innerhalb der sechs Beobachtungsmonate wurden bei ca. 180 Patienten insgesamt 10 Nierenblutungen verzeichnet, die sich zu je 5 auf Patienten unter Medikament A und B verteilten.

Von den 78 beobachteten Hauthämatomen kamen 34 unter Medikament A und 44 unter Medikament B zur Beobachtung. Die insgesamt 19 Nasenblutungen verteilten sich auf 7 Patienten unter Medikament A und auf 12 Patienten unter Medikament B.

Bemerkenswert sind 4 Sklerenhämatome, die alle von Patienten unter Medikament B geklagt wurden.

Diese Befunde sprechen für eine gewisse Wirksamkeit des Präparates A im Gebiet der Hautkapillaren; ausgeprägte Nierenblutungen sind durch prophylaktische Östriolsuccinat-Medikation offensichtlich nicht zu vermindern.

TABELLE 5

Blutungszwischenfälle (Anzahl der Beobachtungsintervalle mit mindestens einem Blutungszwischenfall)

			Thromboplastinwert		
			über 25 %	zwischen 15 %-25 %	unter 15 %
Beobachtungs- intervalle insgesamt	Med. A	790	323	449	18
	Med. B	801	297	484	20
Nierenblutungen	Med. A	5	-. -	-. -	-. -
	Med. B	5	-. -	-. -	-. -
Hämatome	Med. A	34	9	23	2
	Med. B	44	14	25	5
Weichteilblutungen	Med. A	-. -	-. -	-. -	-. -
	Med. B	1	-. -	-. -	1
Epistaxis	Med. A	7	2	4	1
	Med. B	12	2	7	3
Magen- Darmblutungen	Med. A	4	2	2	-. -
	Med. B	3	1	2	-. -
Sklerenhämatome	Med. A	-. -	-. -	-. -	-. -
	Med. B	4	1	3	-. -
Lungenblutungen	Med. A	2	2	-. -	-. -
	Med. B	-. -	-. -	-. -	-. -

Den Nierenblutungen konnte kein Thromboplastinwert zugeordnet werden, da in allen Fällen vor der Quick-Wert-Bestimmung Vit.-K genommen wurde.

c) NEBENWIRKUNGEN

Die Verträglichkeit der Präparate war im allgemeinen gut. In die Tabelle der Nebenwirkungen (Tab. 6) wurden jedoch nur solche Fälle aufgenommen, bei denen durch Befragung eine -relativ häufige- reine "Symptomprojektion" ausgeschlossen werden konnte.

TABELLE 6

Geklagte Nebenwirkungen (Anzahl der Patienten)

	A	B
Verstopfung	1	2
Magenbeschwerden	2	-. -
Hautjucken	2	-. -
Herzbeschwerden	2	2
Schwindel	1	1
"Allergie"	1	1
Gynäkomastie	4	-. -
Libidoverlust	1	-. -

Bemerkenswert ist, dass: -wenn auch erst nach mehr als zweimonatiger Medikation- bei vier Patienten, die alle unter Medikament A standen, ein hyperöstrogener Effekt im Sinne einer Gynäkomastie auftrat; weiterhin klagte ein 50-jähriger Mann, der ebenfalls bereits drei Monate unter Östriolsuccinat stand, über plötzlichen Libido- und Potenzverlust.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die Literatur berichtete bisher Positives über die hämostyptische Wirkung von Östriolsuccinat. Auch eine eventuelle Kombination der Langzeit-Antikoagulantientherapie mit Östriolsuccinatgaben wurden günstig hinsichtlich möglicher Blutungskomplikationen beurteilt (11, 14). Eine Prüfung des Medikamentes in dieser Indikation an einem grösseren Patientengut über längere Zeit und unter den möglichst objektiven Bedingungen eines Doppelblindversuches stand aber noch aus.

Die Ergebnisse eines solchen Versuches an ca. 180 Patienten der Universitäts-Poliklinik München lassen erkennen, dass Östriolsuccinat keinen Einfluss auf die unter Antikoagulantien-Medikation offensichtlich erhöhte Durchlässigkeit der

Nierenglomerula für Erythrocyten hat. Sowohl Mikrohämaturien wie Makrohämaturien waren unter Östriolsuccinat und unter dem Placebo gleich häufig.

Bei den beobachteten Hauthämatomen, Nasenblutungen und Sklerenhämatomen lag das Verhältnis geringfügig zugunsten von Östriolsuccinat.

Ein hyperöstrogener Effekt trat zwar erst nach einer Medikation von mehr als zwei Monaten auf, jedoch wurden insgesamt 4 Fälle von Gynäkomastie -2,2 % der Patienten- beobachtet. Da in unserer Indikation nur eine langfristige Gabe von Östriolsuccinat in Frage kommt, muss neben der fraglichen Wirksamkeit die relativ hohe Quote der Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden.

V. LITERATUR

1. Bonta, I.L. und G.L. de Vos
Antihämorrhagic and permeability-inhibitor effect of estriol and estriol-16,17-disodium succinate in animal experiments.
Fortschr.der Angiologie, Steinkopff, Darmstadt 1963
2. Bushe, K.A.: Diagnose und Behandlung zerebraler Gefässkrankheiten.
Med.Mitteilungen d.Fa.Schering 2/1963
3. Pierer, H.: Ergebnisse einer kritischen klinischen Prüfung der hämostypischen Wirkung von Östriolsuccinat.
Med.Klinik 59, Nr.47
4. Heikinheimo, R. and J.K.Kalliomäki:
Östriol-Succinate as a hämostypic agent.
Current Ther.Res.5, No.3, Pg.135-140, 1963
5. Houtsmuller, A.J.:
Klinische Erfahrungen mit Östriolsuccinat und Nadrolondecanoat bei Gefässwandstörungen.
Fortschritte der Angiologie, Steinkopff, Darmstadt 1963
6. Messek, H. und S.Sailer:
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei Nachblutungen nach Tonsillektomien und Adenotomien.
Monatsschrift für Ohrenhk. und Laryngorhinologie 97, No.3-4-5, 178-191, 1963.
7. Poliwoda, H.: Die Beeinflussung thrombocytophenischer Blutungen mittels Östriolsuccinat.
Folia haematologica, Neue Folge, Bd.6, S.303-309, 1961
8. Poliwoda, H.: Die Behandlung hämorrhagischer Diathesen mit Östriolsuccinat
Deutsche med.Wochenschrift 86, 2986 (1962)
9. Poliwoda, H.: Estrogens and hemorrhage.
J.A.M.A. 182, No.3, 315 (1962)
10. Poliwoda, H. und M.Bartles:
Zur Kombinationsbehandlung Dicumarol-Östriol.
Folia haematologica, Neue Folge 8, 1-4 (1963)
11. Poliwoda, H. und K.Bornemann:
Über die Beeinflussung der Kapillarpermeabilität bei hämorrhagischen Diathesen durch Steroide.
II.Internat.Gespräch über Angiologie, Darmstadt, 24.-28. Oktober 1962

12. Poliwoda, H. and H. Schmidt-Matthiesen:
Zum Wirkungsmechanismus von Östriolsuccinat bei hämorrhagischen Diathesen.
8. Kongress d. europ. Ges. f. Hämatologie, Wien, 28.8.-2.9.1961
13. Poliwoda, H., H. Schmidt-Matthiesen und M. Bartles.
Klinische Erfahrungen mit Östriolsuccinat bei der Behandlung hämorrhagischer Diathesen in der inneren Medizin, Geburtshilfe und Gynäkologie.
Schweiz. med. Wochenschrift 93, No. 44, 1568-1574 (1963)
14. Sailer, S. und J. Pailer:
Experimentelle Prüfung der hämostyptischen Wirkung von Östriolsuccinat.
Med. Klinik 59, No. 5, 181-183
15. Sailer, S. und J. Pailer:
Klinische Prüfung der hämostyptischen Wirkung von Östriolsuccinat.
Med. Klinik 59, No. 7, 265-268
16. Schmidt-Matthiesen, H. und H. Poliwoda.
Östriolsuccinat bei der Therapie haemorrhagischer Diathesen; Wirkungsmechanismus und Indikationen.
Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft f. Gynäk.
Voraussichtlich in "Geburtshilfe und Frauenheilkunde".
17. Schiff und Burne:
Arch. Otolaryng. 73, 43 (1961)
18. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheitsbilder 9. Aufl.
Thieme-Verlag 1963, pg. 104

LEBENS LAUF

Am 15. März 1938 wurde ich als drittes Kind des Kaufmanns Götz Ohly und seiner Frau Susanne, geb. Junge, in Stettin geboren.

Durch den Krieg war die Familie gezwungen, nach Murnau am Staffelsee übersiedeln. Dort besuchte ich ab 1944 die Volksschule und die Oberrealschule bis zur fünften Klasse. An der Oberrealschule in Garmisch-Partenkirchen schloss ich meine Schulbildung 1959 mit dem Abitur ab.

Mit dem Wintersemester 1959/60 begann ich mein Medizinstudium an der Universität München. Abgesehen vom Wintersemester 1962/63 das ich in Freiburg i. Breisgau verbrachte, studierte ich bis zum Staatsexamen im Frühjahr 1965 in München.

Seit März 1963 bin ich mit Helga Bovensiepen verheiratet.

